

ω-3系脂肪酸、カロテノイドおよびビタミンEの補給と高齢者における作業記憶について：ランダム化臨床試験の結果から



画像[1]はイメージです

アイルランドのウォーターフォード工科大学（Waterford Institute of Technology）、University Hospital Waterford などからなる研究グループが 2022 年 2 月の *Clinical Nutrition* 誌に発表した研究論文によると [2]、アルツハイマー病（Alzheimer's disease : AD）の有病率が増加し、それに伴う経済的、社会的、介護的負担が増大していることから、現在では、発症を遅らせ、発症リスクを低減するための予防戦略が重視されています。良好な栄養状態（果物、野菜、魚など）と健康的な食事パターンが認知能力の向上に重要であり、AD リスクの低下と関連していることを示唆する証拠が蓄積されつつあります。重要なことは、科学技術の進歩により、このような良好な結果をもたらしていると考えられる特定の栄養素のユニークな神経保護メカニズムを完全に理解する能力が高まっているということです。

食事成分の中には、脳に選択的に蓄積し、そこで重要な生理学的機能を果たすものがあり、それらには ω-3 系脂肪酸（ω-3FAs）、キサントフィルカロテノイド（酸素を含む植物性色素）、ビタミン E などが挙げられます。認知機能に対するこれらの栄養素の効果を個別に検討したこれまでの観察研究や介入研究の結果は、有望ながらまちまちでした。全体として、これらの栄養素は、主に抗酸化作用と抗炎症作用により、認知パフォーマンスを改善するために単独で働いていることがこれまでのエビデンスによって示唆されているようです。興味深いことに、以前の探索的研究で、ω-3FA のドコサヘキサエン酸（DHA）とキサントフィル類のカロテノイドであるルテインの組み合わせが高齢女性の認知機能の改善に相乗的に働くことが示されています。

そこで同研究グループは、Cognitive impAiRmEnt Study（CARES）において、ω-3FA [すなわち DHA とエイコサペンタエン酸（EPA）]、キサントフィルカロテノイド（特にルテイン、ゼアキサントキサンチン、メソゼアキサントキサンチン）、およびビタミン E（d-α-トコフェロール）の組み合わせが認知的に健康な高齢者の認知能力に及ぼす相乗効果の可能性について検討することを目指しました。

単一施設二重盲検プラセボ対照ランダム化臨床試験として計画されたこの CARES (Trial 2) の実施にあたり [3]、ボランティアは、地域および全国的な広告キャンペーンを通じて、主にアイルランドの南東部から集められました。適格基準は、年齢 65 歳以上である、物忘れ (memory loss) の自己もしくは家族の付随的報告がない、物忘れの症状が急速に進行または変動していない、初期の認知症の診断が確立していない、コリンエステラーゼ阻害薬などによる認知強化療法 (cognitive enhancement therapies) を受けていない、脳卒中疾患の既往がない、うつ病 (審査中) がない、精神疾患 (向精神薬の審査中) がない、急性閉塞隅角緑内障がない、カロテノイドや魚ノタラ肝油のサプリメントを摂取していない、魚アレルギーがないことなどとなりました。

参加者は、1 日 1 g の魚油 (DHA 430 mg、EPA 90 mg)、22 mg のキサントフィルカロテノイド (ルテイン 10 mg、メソゼアキサンチン 10 mg、ゼアキサンチン 2 mg)、15 mg のビタミン E (d- α -トコフェロール) を含む積極的介入群 (以降「アクティブ群」もしくは「アクティブ介入群」、n = 30)、またはプラセボ群 (もしくは「プラセボ投与群」、ヒマワリ油、n = 30) のいずれかの摂取を 24 か月間受けるためにランダムに割り付けられました。なお、カロテノイドとビタミン E は Industrial Orgánica 社製 (メキシコ、モンテレイ)、魚油は Epax 社製 (ノルウェー、オーレスン、製品番号 EPAX1050 TG/N non-tuna) でした。

ベースライン時に登録された合計 60 人 (アクティブ群 30 人、プラセボ群 30 人) の参加者のうち、9 人が追跡調査時に脱落 (アクティブ群 2 人、プラセボ群 7 人)、またプラセボ群の 1 人が除外となりました。アクティブ群の参加者のうち、2 人が参加に興味を示さなくなりました。プラセボ群の参加者のうち、2 人が参加に興味を示さなくなり、2 人が早期加齢黄斑変性 (AMD) を発症し、2 人が他の健康問題を発症しました。また、試験中、プラセボ群で 1 件の有害事象が記録されました。1 人の参加者 (女性、ベースライン時年齢 77 歳) が試験開始 4 週間後に重度の下痢を報告しました。なお、この参加者は直腸癌の生存者でした。試験は 2016 年 3 月に開始され、2019 年 6 月に終了し、最終的に試験を終了した参加者はアクティブ群で 28 人、プラセボ群で 22 人でした。

主要評価項目と副次評価項目について、ベースライン時、12 か月後および 24 か月後にそれぞれ以下の方法で測定しました [3]。

<主要評価項目>

1. モントリオール認知機能評価 (MoCA)
2. アルツハイマー病質問票 (AQ)
3. 反復可能神経心理学的状態評価バッテリー (RBANS)
4. ブリストル日常生活動作尺度 (BADLS)
5. 脳波または EEG システム (BP LiveAmp System, Brain Vision UK)
6. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB, Cambridge Cognition, UK) による注意、記憶、実行機能、意思決定の検査

<副次評価項目>

1. Spectralis HRA + OCT Multicolour を用いた二波長自己蛍光法による黄斑色素測定
2. 5 つの空間周波数における最高矯正視力と文字コントラスト感度の両方を用いた視機能評価
3. 逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法を用いた血清カロテノイド (ルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチン) およびビタミン E の濃度測定
4. 質量分析法を用いた血清脂質濃度測定
5. ガスクロマトグラフィーを用いた赤血球の DHA および EPA 測定
6. コンセンサスパネル評価に基づくアルツハイマー病発症の決定 (ベースライン時には 4 Mountains test を使用)

24 か月の介入期間後、ワーキングメモリー課題 [spatial working memory (SWM) 課題] のステージ 8 における総エラー数は、プラセボ群で 1%減少したのに対し、アクティブ群では 38%減少しました。さらに、全ステージにおける総エラー数は、プラセボ群で 14%増加したのに対し、アクティブ群では 26%減少しました。ステージ 8 における SWM の総エラー数、および全ステージにおける SWM の総エラー数のいずれにおいても、プラセボ群とアクティブの間に統計的有意差が認められました。

興味深いことに、SWM 課題のステージ 4 での両群の総エラー数は統計的に同等であったものが、その課題の認知負荷が増加するにつれて、アクティブ介入群の人のほうが（ステージ 6：ベースライン時 4.50 ± 3.67 、最終訪問時 2.27 ± 2.27 ；ステージ 8：ベースライン時 11.32 ± 4.67 、最終訪問時 7.05 ± 4.13 ）、プラセボ投与群の人（ステージ 6：ベースライン時 4.26 ± 4.27 、最終訪問時 4.74 ± 3.05 、ステージ 8：ベースライン時 11.06 ± 3.25 、最終訪問時 11.18 ± 4.83 ）よりも優れたパフォーマンスを発揮することが明らかとなりました。

組織中のカロテノイド濃度については、アクティブ介入を受けた人で大きな時間群間効果（Time-Group effect size）が観察され、24 か月後の平均増加率は黄斑色素光学量（macular pigment optical volume：MPOV）で+65、皮膚カロテノイドスコア（skin carotenoid score：SCS）で+27でした。また、ルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチンの血清濃度（平均上昇率は、ルテインで+250、ゼアキサンチンで+47）、DHA と EPA の血漿濃度（平均上昇率は、それぞれ+67 と+32）については、24 か月間の介入期間後に中規模から大規模までの時間群間効果量が記録されました。血清 d- α -トコフェロール濃度の時間効果または時間群効果については、いずれの群においても統計学的有意性を示唆する証拠は存在しませんでした。

観察された認知スコアの変化が、観察されたキサントフィルカロテノイドの組織・血清濃度および ω -3FAs の血漿濃度の変化と関連しているかどうかを調べたところ、全体として、反応時間といくつかの栄養変数との間の関係を除いて、中規模から大規模までの強さの関係が記録されました。24 か月後の MPOV、ルテイン、メソゼアキサンチン、DHA または EPA の濃度が高い人では、キサントフィルカロテノイドの血清および組織濃度の変化が低い人や血漿 ω -3FA 濃度の変化が低い人と比較して、ワーキングメモリー課題でのエラーが少ないことが明らかとなりました。

本研究は、認知的に健康な高齢者において、 ω -3FAs、キサントフィルカロテノイド、ビタミン E を 24 か月間補給した後のワーキングメモリーの改善を示しました。これらの結果は、これらの栄養素が相乗的かつ用量依存的に認知能力を向上させるという生物学的に妥当な根拠を支持するものです。これらの知見は、認知機能を改善し、高齢者が自立した機能を継続できるようにするための栄養強化の重要性を示しており、 ω -3FAs とキサントフィルカロテノイドの組み合わせが認知機能の低下を抑制し、また、後期高齢者におけるアルツハイマー病の発症を遅らせる上で有益であることを明らかにするものと論文の著者は結論づけました。

抄 録

背景と目的： ω -3系脂肪酸（ ω -3FAs）、カロテノイドおよびビタミン E が認知能力を改善することを示唆するエビデンスが蓄積されている。しかしながら、認知機能に対するこれらの総合的な影響については健常人においてまだ検討されていない。本研究では、 ω -3FA、カロテノイドおよびビタミン E の補給が高齢者の認知能力に及ぼす複合的な影響について検討した。

方法：65 歳以上の認知機能的に健康な人が、二重盲検プラセボ対照ランダム化臨床試験において、1 日 1 g の魚油（うちドコサヘキサエン酸 430 mg、エイコサペンタエン酸 90 mg）、22 mg のカロテノイド（ルテイン 10 mg、メソゼアキサンチン 10 mg、ゼアキサンチン 2 mg）、15 mg のビタミン E、またはプラセボを 24 か月間摂取した。

結果：24 か月間の補給後、活性群（ $n=30$ 、年齢 69.03 ± 4.41 歳、女性 56.7%）は、プラセボ群（ $n=30$ 、年齢 69.77 ± 3.74 歳、女性 70%）に比べ、作業記憶課題でのミスが有意に減少した（点推定効果量は 0.090~0.105）。興味深いことに、作業記憶課題の認知的負荷が増加するにつれて、活性群はプラセボ群より優れたパフォーマンスを示した。組織カロテノイド濃度、血清キサントフィルカロテノイド濃度、および血漿 ω -3FA 濃度においても、プラセボ群に対して活性群で統計学的に有意な改善が認められた（点推定効果量の範囲は 0.078~0.589）。さらに、組織中のカロテノイド濃度、血中の ω -3FA およびカロテノイド濃度の変化の大きさは、作業記憶能力の変化の大きさと関連していることが明らかとなった。

結論：得られた結果は、これらの栄養素が相乗的かつ用量依存的な様式により、認知的に健康な高齢者の作業記憶を改善するという生物学的に妥当な根拠を支持するものである。カロテノイドと ω -3FAs の栄養摂取量を増やすことは、晩年における認知機能低下と認知症リスクの軽減に有益であることが証明されるかもしれない。

研究 ID 番号：ISRCTN10431469; <https://doi.org/10.1186/ISRCTN10431469>.

Keywords

Omega-3 fatty acids Carotenoids Alzheimer's disease Working memory Older adults Randomised controlled trial

出典

Power R, Nolan JM, Prado-Cabrero A, Roche W, Coen R, Power T, Mulcahy R. Omega-3 fatty acid, carotenoid and vitamin E supplementation improves working memory in older adults: A randomised clinical trial. Clin Nutr. 2022 Feb;41(2):405-414. doi: 10.1016/j.clnu.2021.12.004. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34999335.

参考 URLs

1. <https://theconversation.com/working-memory-how-you-keep-things-in-mind-over-the-short-term-75960> [2023 年 10 月 11 日最終閲覧]
2. [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(21\)00553-7/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(21)00553-7/fulltext) [2023 年 10 月 18 日最終閲覧]
3. <https://www.isrctn.com/ISRCTN10431469> [2023 年 10 月 18 日最終閲覧]

免責事項

ここに記載した情報はできるだけ正確であるよう務めておりますが、内容について一切の責任を負うものではありません。確認および解釈のために、原文を参照されることをおすすめいたします。

株式会社 光洋商会 www.koyojapan.jp/

〈東京本社〉 〒104-0061 東京都中央区銀座1-19-7 JRE銀座一丁目イーストビル3F Tel:03-3563-7531 Fax:03-3563-7538

〈大阪支店〉 〒530-0002 大阪府大阪市北区曽根崎新地2-6-23 MF桜橋ビル10F Tel:06-6341-3119 Fax:06-6348-1732

